



University of Groningen

Haud artis taedio captus

Nieuwenhuis, P.

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2003

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Nieuwenhuis, P. (2003). Haud artis taedio captus. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



Haud artis taedio captus

REDE

uit te spreken ter gelegenheid van zijn afscheid als
hoogleraar Histologie en Microscopische Anatomie
aan de Faculteit der Medische Wetenschappen
van de *Rijksuniversiteit* Groningen op
dinsdag 30 september 2003
door

Dr P. Nieuwenhuis

1. Mijnheer de Rector Magnificus, Zeer gewaardeerde toehoorders,

Een goed college bestaat uit 3 gedeelten:

1. zeg wat je gaat zeggen,
2. zeg wat je te zeggen hebt, en
3. zeg wat je gezegd hebt. (Om U gerust te stellen: dat laatste zal ik U besparen.)

Heb ik wat te zeggen? Nee, maar ik wil wel wat zeggen en wel over 2 onderwerpen, die ook in mijn leeropdracht genoemd worden: onderwijs en onderzoek, maar dan in omgekeerde volgorde. Overigens wel 2 onderwerpen, waar het een en ander over te zeggen valt. Echter: "In der Beschränkung zeigt sich der Meister". Ik zal me dus beperken.

Als eerste dus het onderzoek, welk deel begint met een "oppervlakkig" verhaal, over schending van de integriteit van het lichaamsoppervlak (huid, slijmvliezen).

Geschonden integriteit roept weerstand op. Deze "weerstand" zal ik nader met U bespreken.

In het tweede gedeelte wil ik iets zeggen over het onderwijs, vanuit mijn positie als docent en als Voorzitter van de Examencommissie.

In het laatste gedeelte zal ik de titel van mijn rede nader toelichten, waarna ik zal afsluiten met een dankwoord. •

2. Laat ik beginnen met U onze patiënt van vandaag voor te stellen: een onbeschreven blad, een "tabula rasa". •
3. Zijn wensen zijn simpel: "Zijn" en "Méér-zijn". •
4. Echter: deze idylle kan ruw worden verstoord bijv. door een trauma of een infectie, waarbij ziektekiemen de natuurlijke barrière van huid en slijmvliezen doorbreken. Het "Zijn" wordt bedreigd en voor "Méér-zijn" is even geen aandacht... •
5. Dankzij een "aangeboren weerstand" treedt nu een herstelproces op, waarbij de wond wordt geheeld en/of de infectie wordt geneutraliseerd. •
6. Het resultaat is een herstel naar de ongeschonden toestand, een "restitutio ad integrum". Bij dit proces is de patiënt ook veranderd: hij heeft een nieuwe soort weerstand "verworven". Over deze "**verworven weerstand**" kom ik direct nog nader te spreken. •
7. Doch alvorens daar toe over te gaan, keer ik terug naar het jaar 1958, toen ik mij voor een student assistentschap meldde op het Histologisch Laboratorium. De faculteit bood toen aan sommige studenten de gelegenheid om als student-assistent, tegen een aantrekkelijke vergoeding, nader kennis te maken met onderwijs en onderzoek. Naast

assisteren bij de practica, werd je verwacht actief deel te nemen aan het onderzoek van "je lab". Een waarlijk tweesnijdend zwaard. Aanzienlijk beter dan vakken vullen bij een grootgrutter, hetgeen eigenlijk verspilling is van kostbare tijd. Velen die van deze gelegenheid gebruik hebben gemaakt zijn later "goed terecht gekomen": hier werd Nachwuchs gekweekt. Een soort Junior Scientific Masterclass "avant la lettre".

Een jaargenoot en ik hadden een uitnodiging gekregen voor de Fysiologische Chemie en voor de Fysiologie, maar wilden eigenlijk naar de Histologie. Op weg naar Bloemsingel 1, we hadden nog niet besloten welk lab het zou worden, kwamen we op de Oostersingel langs een hek met twee leeuwen en toen is het geschied: in plaats van rechtdoor te gaan, sloegen we rechtsaf, meldden ons bij de secretaresse en zeiden dat we graag student-assistent wilden worden. Commentaar van de secretaresse: "ik zal het aan professor doorgeven". Zo simpel was dat...

Na het doctoraal volgden nog een 1/2 jaar Pathologie en 3 maand als zaalarts bij Longziekten op de barak.

Echter wederom sloeg het toeval toe: bij mijn afstuderen bleek er een vacature op de Histologie te zijn, met vrijstelling van dienstplicht en ik was van harte welkom. •

8. Na dit historisch intermezzo, wil ik de draad weer oppakken. Het onderzoek op de Histologie hield zich bezig met de "histofysiologie van het lymfoide systeem". Wat dat betekent, hoop ik U in het volgende duidelijk te maken. Kernbegrip is voorlopig: "het lymfoide systeem". •
9. In het volgende gedeelte wil ik de twee lijnen, die ik hierboven al even heb aangestipt, te weten: (i) het lymfoide systeem, met als subtitel: lymfocyten, en (ii) verworven weerstand met als subtitel: immuniteit, nader met U uitwerken en wel tegen de achtergrond van de uitspraak van Silverstein: "Nearly all science leads nowhere, - or if it does, not in the direction it started off with". •
10. Allereerst dus "het lymfoide systeem". Wat is dat? Het lymfoide systeem heeft te maken met het lymfevaatstelsel: • dit stelsel bestaat uit kleine weefselvaten, die de overvloedige weefselvloeistof terugvoeren naar het bloed. In het verloop van deze lymfevaten bevinden zich lymfeklieren. Lymfeklieren zijn onderdeel van het lymfoide systeem, • net als lymfoide organen als de milt (betrokken op de bloedbaan) en de tonsillen, platen van Peyer en de appendix (betrokken op het (darm)slijmvlies). • Een bijzondere positie is weggelegd voor het beenmerg en de thymus. Alle lymfoide organen worden rond de geboorte bevolkt met lymfocyten. Dan rijst de vraag: wat zijn lymfocyten?

Allereerst zal ik nu twee beelden laten zien van a) lymfocyten in het bloed en b) lymfocyten in een lymfeklier. Aansluitend zullen we gaan kijken hoe de kennis over lymfocyten zich de laatste 150 jaar heeft ontwikkeld. •

11. In dit microscopische beeld van een bloedstrijkje zijn, naast andere bloedcellen, twee **->lymfocyten** te zien: kleine, haast onooglijke cellen. Het zijn deze cellen die dus ook in groten getale in een lymfeklier voorkomen, •
12. zoals u het volgende beeld laat zien: een lymfeklier bevolkt met lymfocyten, hetzij bijeengelegd in **->follikels**, hetzij, meer verspreid, in grote **->lymfocytenvelden**. Ook lymfeklieren worden, logischerwijs, van **->bloed** voorzien. •
13. Ook al heb ik U een plaatje laten zien met lymfocyten in het bloed: dat is niet de plaats waar ze oorspronkelijk in ontdekt zijn. De naam zegt het eigenlijk al: het is een **->cel aanwezig in lymfe, een "Lymph-zelle"**, zoals door Bruecke reeds in 1854 beschreven. Op z'n zondags werd deze cel een **"lymf-o-cyt"** genoemd.
Begin 19e eeuw had men reeds de volgende waarneming gedaan: lymfe die naar een lymfeklier toestroomt **->(aanvoerende lymfe) is arm aan lymfocyten**, terwijl **->afvoerende lymfe daar juist rijk aan is**. De conclusie, dat ze dus wel in de lymfeklier zouden ontstaan, lag voor de hand.
Een gangbare hypothese was dat lymfocyten in lymfklieren zouden ontstaan door fusie van vetbolletjes, die met de darmlymfe werden aangevoerd: ontstaan van leven uit dode materie, "generatio spontanea". Bruecke concludeert, nadat hij deze hypothese, in een even simpel als ingenieus experiment, had verworpen (ik vertaal): "Het staat onomstotelijk vast, dat de lymfe-lichaampjes in de lymfeklieren worden gevormd en niet uit kiemen die de lymfestroom daarheen aanvoert, maar uit kiemen, die zich in de lymfeklier "als auf ihren mütterlichen Boden" ontwikkelen. Kortom: hij beschouwde een lymfeklier als een soort baarmoeder voor lymfocyten. •
14. Eind 19e eeuw was het probleem nog niet veel verder gekomen. Wel was de gedachte van het ontstaan van leven uit dode materie ("generatio spontanea") goeddeels verlaten. Virchow (1858) zei het aldus: "omnis cellula e cellula" (iedere cel ontstaat uit een andere cel). Bij dit proces zou celdeling een belangrijke rol spelen.
Flemming, een patholoog-anatoom te Kiel, gegrepen door het "oude" probleem van de oorsprong van lymfocyten, formuleerde de volgende hypothese: •
(i) òf: lymfocyten ontstaan door celvermenigvuldiging (**->proliferatie**) uit andere lymfocyten in een lymfeklier, òf •
(ii) ze worden aangevoerd uit de **->bloedbaan**, waarna ze met de lymfe de lymfeklier verlaten om weer naar het bloed terug te keren: een soort continue "kringloop van lymfocyten". •
15. In die tijd (1885) konden patholoog-anatomen al goed celdelingsfiguren onder het microscoop herkennen. Bij het bestuderen van coupes van een lymfeklier bleken met name in de centra van de follikels veel celdelingen voor te komen. Flemming noemde deze structuren • "Keimzentren" (kiemcentra) en concludeerde dat lymfklieren "broedplaatsen zijn van lymfocyten, met name de centra in de follikels".
Helaas verwierp hij daarbij zijn andere hypothese, de "kringlooptheorie", die met zijn waarnemingen niet a priori in strijd was. Later zou deze theorie nog van grote

betekenis blijken....

Na Flemming postuleerde Beard, rond 1900, op basis van onderzoek aan embryo's, dat de thymus de bron is van alle lymfocyten, welke hypothese, door Hammar, ± 1925, weer werd verworpen met de mededeling dat de thymus een -wrschl. endocriene - klier is, slechts geïnfiltréerd door lymfocyten. •

16. Het volgende beeld vat nog eens fraai samen wat er over lymfocyten aan de vooravond van W.O. II bekend was.
 1. ->Aanvoerende lymfe is arm aan lymfocyten, afvoerende lymfe rijk: waarom was onduidelijk.
 2. Er was echter nog een tweede probleem: alle lymfe van de onderste en bovenste lichaamshelft verzamelt zich uiteindelijk in twee grote lymfevaten, de linker en rechter ->d. **thoracicus**, welke lymfevaten in de hals in de ->**bloedbaan** uitmonden. Groot raadsel was de vraag waar deze lymfocyten uiteindelijk bleven. •
17. De oplossing van dit raadsel kwam ± 20 jaar later uit Oxford. Onbegrijpelijk was, dat ondanks de aanvoer van grote aantallen lymfocyten via de d. thoracicus naar het bloed, ruim voldoende om de in het bloed aanwezige lymfocyten enkele malen per dag te verversen, hun aantal niettemin constant blijft. •
18. Bij ratten is het relatief eenvoudig - zelf heb ik de operatie vele malen uitgevoerd - om een canule (slangetje) in de ductus thoracicus in te brengen. • Via deze canule kunnen de lymfocyten, die anders in de bloedbaan terechtgekomen zouden zijn, in een ->**Erlenmeyer** worden opgevangen. • Na een nacht verzamelen worden de cellen van een radioactieve "marker" voorzien, • waarna ze weer terug worden gespoten in de bloedbaan. Dankzij de aanwezigheid van deze marker is het nu mogelijk na te gaan waar de ingespoten cellen in het lichaam blijven. •
19. Al binnen een half uur na het inspuiten konden, in lymfeklieren, radioactief gelabelde cellen in de directe omgeving van de ->**bloedvaten in de lymfocytenvelden** worden aangetroffen. • Na verloop van tijd (12-24 uur) kwamen ze zelfs weer ->**uit de ductus thoracicus** te voorschijn. •
20. Op basis van deze en andere experimenten concludeerden Gowans et al. dat er kennelijk een ->**kringloop van lymfocyten** bestaat: van lymfeklier -> lymfe -> bloed -> lymfeklier (niet noodzakelijkerwijs dezelfde!) -> lymfe enz.

Het "tragische" van deze oplossing, hoe elegant ook, was, dat de lymfeklier hiermee als bron van lymfocyten feitelijk had afgedaan, te meer waar ook duidelijk werd dat lymfocyten, in tegenstelling tot andere witte bloedcellen, een relatief lange levensduur hebben (weken -> maanden, mogelijk zelfs jaren).

Waar de vraag naar de oorsprong van lymfocyten dus nog steeds niet kon worden

beantwoord, was het m.b.t. de vraag naar hun functie niet beter gesteld. •

21. In een artikel over tuberculose schreef Rich in 1951: "Er zijn talrijke redenen om aan te nemen dat lymfocyten een belangrijke rol spelen bij ->"**verworven weerstand**". Waar ze in grote aantallen geproduceerd worden, moeten deze cellen het lichaam wel dienen op een zeer belangrijke manier, en toch is er maar zo weinig bekend over hun functie". Hier duikt het begrip "verworven weerstand" op, het begrip, dat ik in het begin van deze rede al heb genoemd in het kader van "geschonden integriteit" en het daarop aansluitende herstelproces. We keren derhalve even terug naar de rode draad..... •
22. Het resultaat van honderd jaar ontwikkeling van de kennis over lymfocyten overziende (1854 -> 1958) blijken er ->"**twee belangrijke vragen**" nog open te staan. Wel is er het vermoeden dat er een verband zou bestaan met iets als "verworven weerstand", maar welk verband dat is, is in nevelen gehuld. •
23. Redenen genoeg om in het nu volgende daar nader aandacht aan te besteden. •
24. Hét standaardplaatje waarmee generaties van studenten geneeskunde zijn opgegroeid bij hun immunologie onderwijs. Bij het lezen van ->"**infectieus agens**" krijg ik steeds associaties met geheime diensten en biologische oorlogsvoering, maar in feite gaat het om gewone ziektekiemen en de manier waarop de mens zich daartegen te weer kan stellen. Dat verhaal kent al een lange historie.... •
25. Reeds ± 500 voor Christus, was het in Griekenland bekend, dat diegenen, die de pest hadden overleefd, daardoor niet een tweede keer werden getroffen. Zij hadden kennelijk een zekere "weerstand" daartegen verworven. Dankzij deze "kennis" was het mogelijk dat pestlijders verzorging kregen en zo goed mogelijk in hun ziekte werden bijgestaan.
Deze "verworven weerstand" werd op haast religieuze wijze ervaren als het resultaat van een "reinigingsproces": "kwade sappen" zouden als gevolg van de ziekte via de builen naar buiten komen en de patiënt "gereinigd" ("gelouterd") achterlaten. Waren er te veel "kwade sappen" dan overleed de patiënt. Deze zou zelf niets aan het proces kunnen bijdragen. •
26. Eeuwen later nam in Europa de pest langzaam maar zeker af, om omstreeks het midden van de 17e eeuw als het ware "vervangen" te worden door de pokken, waarvan epidemieën met grote regelmaat het continent teisterden. Gemiddeld bedroeg de sterfte zo'n 15 à 20%. Los daarvan was er vaak aanzienlijke cosmetische schade, waar de uitdrukking "pokdalig" nog naar verwijst.

Tegen deze achtergrond was het niet vreemd voor Turkse Sultans, om kandidaten voor hun harem, alvorens ze toe te laten, teneinde investeringsrisico te vermijden, eerst te laten besmetten met de pokken. Overleefden ze de ziekte en bleven ze ongeschonden, dan mochten ze blijven. Ook hier was het kennelijk bekend dat

eenmaal verworven weerstand voor het verdere leven bescherming biedt.

Deze praktijken zijn begin 18e eeuw meerdere malen onder de aandacht van het Royal College of Physicians te Londen gebracht. In 1722 liet zelfs de Princess of Wales haar eigen kinderen tegen de pokken inoculeren, niet dan nadat de procedure op een zestal ter dood veroordeelde misdadigers en vervolgens op een vijftal jeugdige wezen was uitgetoetst, later bekend als "The Royal Experiment". Daarna werd deze procedure min of meer algemene praktijk. De sterfte daalde tot 1 à 2 %. De ter dood veroordeelden kregen gratie.

Toch bleef de procedure riskant en eindigde soms met dodelijke afloop. De echte doorbraak is te danken aan een melkmeisje, dat op een vraag van haar huisarts, Dr Jenner, of een zweer aan haar hand ook "de pokken" kon zijn, antwoordde dat het algemeen bekend was, dat als je eenmaal, zoals zij, koepokken had gehad, je nooit meer pokken kreeg. •

27. Jenner, die niet onbekend was met dit volksgeloof, vroeg zich af of het mogelijk zou zijn de koepokken van mens op mens over te brengen om deze zo te kunnen beschermen tegen de echte pokken. Zo gezegd, zo gedaan: medisch ethische commissies bestonden niet, dus Jenner "->selected a healthy boy about eight years old". De naam was James Phipps. •
28. Jenner verzamelde wat pokmateriaal van de hand van een ander melkmeisje, Sarah Nelmes, die besmet was met koepokken, •
29. waarna dit materiaal door middel van twee kleine insnijdingen, ± 1/2 inch lang, op 14 mei 1796, op de bovenarm van James Phipps werd ingebracht. Na 7 dagen kreeg hij pijn in de oksel; na 9 dagen verloor hij zijn eetlust, kreeg koude rillingen en hoofdpijn. Enkele dagen later was hij weer "perfectly well". Om zeker te zijn dat hij nu beschermd was tegen echte pokken werd hij op 1 juli opnieuw geïnoculeerd, maar nu met materiaal uit echte pokpuisten: "but no disease followed". Ook een herhaling enkele maanden later had geen negatieve gevolgen.

Tot groot verdriet van Jenner, die uiteindelijk 7 personen op deze wijze "vaccineerde", waarvan er 2 uiteindelijk op verworven weerstand tegen pokken werden getest, werd zijn hypothese niet door andere leden van de Royal Society gehonoreerd: zijn manuscript werd geweigerd voor publicatie. Hij heeft het uiteindelijk voor eigen rekening moeten uitgeven.

Het gewone volk, inmiddels verlicht door de Franse Revolutie, had er minder moeite mee en zag Jenner's procedure als een verbeterde versie van enten met echte pokken met aanzienlijk minder risico, zodat - verrassenderwijze - zijn methode zich toch snel verspreidde met het bekende succes als gevolg. •

30. Aan het begin van de 19e eeuw waren zodoende 2 procedures in omloop:
- (i) ->inoculatie ("variolatie") met echt pokmateriaal (variola): deze methode werd in 1840, gezien het aanklevende risico, bij de wet verboden.
 - (ii) ->vaccinatie (afgeleid van "vaccinia", de naam voor koepokken), waarbij een verwant en kennelijk zwakker "virus" werd gebruikt.

In ieder geval was duidelijk dat "het" hielp, maar hoe deze "verworven" weerstand verklaard moest worden was minder duidelijk.

In 1741 stelde ->Kirkpatrick (ik vertaal): "Er wordt iets verwijderd uit het bloed in de loop van de ziekte, bij afwezigheid waarvan herinfectie niet mogelijk is: het zaad wordt gezaaid op een uitgeputte akker".

Zelfs Pasteur, die als eerste bacteriën wist te kweken, geloofde korte tijd in deze ->"depletie-theorie": als een voedingsbodem uitgeput was wilden bacteriën immers ook niet meer groeien!

In ieder geval was er, net als eerder bij Thucydides, geen actieve rol voor de gastheer weggelegd. •

31. Even terugkerend naar onze rode draad: Uit het voorafgaande bleek dat
- (i) "verworven weerstand" bewust induceerbaar is, bijv. d.m.v. vaccinatie, en
 - (ii) er geen actieve rol voor de gastheer zou zijn weggelegd: "depletie-theorie".

Aangezien we nu een kantelpunt naderen, waarbij het woord "humor" naar voren komt, eerst even tijd voor een intermezzo en wel een staaltje van typisch Groningse humor:

Aan het Eemskanaal was een dikke coaster gebouwd, die via de sluizen in Delfzijl het grote water op zou varen. Bij de bouw was rekening gehouden met de breedte van de sluis, zodat het net moest kunnen. Langs de sluis staan twee oud-kapiteins van de grote vaart en zien dat het behoorlijk krap is. Zegt de een tegen de ander: "Ken ook gain ai meer tuzzen". Zegt de ander: "Huift ook ja nait". •

32. Zoals gezegd bereiken we nu een kantelpunt, waar voor het eerst de gastheer een actieve rol gaat spelen bij de afweer of re-actie tegen ziektekiemen. Hierbij onderscheidden zich al snel twee stromingen:
- (i) de ene is gebaseerd op de waarneming dat er bij cavia's, na het inspuiten van difterie toxine, - in hun bloed - "->anti-toxinen" verschijnen, ook wel "->Gegengifte" of "->Antikörper" genoemd. Met deze antistoffen kon zelfs de weerstand tegen difterie op andere cavia's worden overgedragen. (von Behring & Kitisato, Berlijn 1890)
Aangezien deze antistoffen in het bloed verschenen, één der 4 "humores" of "levenssappen" zoals reeds door Hippocrates beschreven, werd deze vorm van afweer "->humoraal" genoemd.
 - (ii) de andere stroming, vertegenwoordigd door Metchnikov (Parijs, 1884), ging er van uit dat ziektekiemen door bepaalde cellen werden opgeruimd. Deze vorm van afweer werd dus "->cellulaire" (celgebonden) afweer genoemd.
- Gezien de lange traditie van het "humoralisme" was het niet vreemd dat de humorale

stroming vooralsnog het pleit won. Dit leidde tot het ontstaan van allerlei theorieën over antilichaamvorming. De volgende beelden illustreren de ideeën van Paul Ehrlich (1900) hierover. •

33. Ehrlich postuleerde, dat op iedere cel ->receptoren voorkomen die met bacterietoxinen kunnen reageren. In re-actie op deze inter-actie gaat de cel ->meer receptoren produceren, •
34. waardoor ook ->meer toxinen kunnen worden gebonden. Ook al zijn op deze wijze alle toxinen geneutraliseerd, de cel gaat niettemin door met productie, waarbij de receptoren zelfs worden ->afgescheiden. •
35. en in de ->bloedbaan komen. Wanneer een persoon nu voor de ->tweede keer in contact komt met dezelfde bacterie, kan het toxine al in de bloedbaan worden geneutraliseerd, waardoor geen of minder ziekteverschijnselen zouden optreden. •
36. De volgende 50 jaren waren het onderzoek en de theorievorming over antilichamen vooral in handen van chemici: de "Dark Ages" van de immuno(bio)logie. Uit dit onderzoek kwam in ieder geval één belangrijke waarneming naar voren, te weten het feit dat ->antilichaamactiviteit in het bloed geassocieerd kon worden met een bepaalde eiwitfractie in het serum, te weten de zogeheten -> γ (gamma) globulines (Tiselius en Kabat, 1939). Waar de meeste serumeiwitten door de lever worden geproduceerd, bleek dit voor de γ globulines niet op te gaan. Een tweede belangrijke waarneming (Bing, 1940) was, dat bij ziekten, waarbij γ globulines in verhoogde concentratie in het bloed voorkomen, zogeheten ->hyper-gammaglobulinemie, in het beenmerg veel "->plasmacellen" gevonden werden. Tenslotte meldde Bruton (1952) een zeldzame aandoening, gekarakteriseerd door een grote vatbaarheid voor infecties en eventueel bloedvergiftiging. Hierbij is sprake van ->a-gammaglobulinemie (géén γ globulines in het bloed), terwijl ook in het beenmerg plasmacellen ontbreken. •
37. Het voorafgaande even samenvattend (rode draad): tegen het midden van de 20e eeuw (± 1950) geldt m.b.t. "verworven weerstand":
 - bewust induceerbaar
 - "gastheer" is actief: produceert antilichamen
 - antilichamen zijn γ globulines
 - er is een associatie met plasmacellen: ->herkomst? •
38. In 1948 beschreef Astrid Fagraeus (Stockholm) de door haar zogenoemde ->plasmacel-reactie, waargenomen in de milt van konijnen na het in het bloed toedienen van gedode bacteriën. Het optreden van deze reactie viel samen met een evidente productie van antilichamen door de milt. Deze waarnemingen werden vervolgens door ->Keuning en van der Slikke

(Groningen, 1950) en ->Thorbecke en Keuning (1954) bevestigd en uitgebreid. Miltfragmenten, in vitro ->gekweekt na intraveneuze immunisatie, toonden opnieuw antilichaamvorming tegen de ingespoten bacteriën, terwijl in histologische ->coupes van deze fragmenten jeugdvormen van plasmacellen voorkwamen, zogeheten "plasmablasten".

Uit deze en gelijksoortige waarnemingen kwam een duidelijk verband tussen een lymfoid orgaan en antilichaamvorming naar voren, bovendien geassocieerd met het verschijnen van jeugdvormen van plasmacellen. •

39. Het volgende beeld laat U een vroeg stadium van deze plasmacelreactie zien, 2 dagen na immunisatie. Temidden van daar aanwezige lymfocyten ontstaan "->grote rode cellen", ook "plasmablasten" genoemd, de voorlopers van plasmacellen. Uit welk celtype deze cellen ontstonden was echter op basis van deze experimenten niet vast te stellen. •

40. Keren we nogmaals terug naar onze rode draad, waarin de situatie rond ±1960 wordt samengevat:

- (i) "verworven" weerstand berust op de synthese van antilichamen door plasmacellen,
- (ii) na immunisatie verschijnen deze cellen in een lymfoid orgaan ("plasmacelreactie")
- (iii) waarbij een associatie met lymfocyten niet kan worden vastgesteld.

In dit stadium zette ik mijn eerste wankel schreden op het pad der immunobiologie, eerst als student-assistent, later, 1965, als onderzoeker. Het waren ook toen al opwindende tijden... •

41. Deze opwinding culmineerde in een artikel van Miller en Mitchell, in 1968, toen voor het eerst een alomtvattend beeld vorm begon te krijgen, waarbij de stukjes van deze historische legpuzzel in elkaar zouden vallen.

Sindsdien spreken we van twee soorten lymfocyten: de zogeheten ->B lymfocyten, afkomstig uit het Beenmerg en de ->T lymfocyten afkomstig uit de Thymus. Zij toonden aan dat uit B lymfocyten, die vanuit het beenmerg de lymfoïde organen bevolken, antilichaamvormende plasmacellen ontstaan als basis van de "humorale" afweer. M.b.t. T lymfocyten lieten zij zien dat deze verantwoordelijk zijn voor "hulp" aan B lymfocyten, terwijl anderen later toonden dat deze cellen ook zelfstandig in staat zijn vreemde transplantaten af te stoten, een vorm van "weerstand" die ik niet met U besproken heb. Gezien het celgebonden karakter van deze vorm van afweer wordt deze "cellulaire" afweer genoemd. •

42. Zo ontstond rond ±1970 een nieuw paradigma, waarin beide lijnen samenvloeien. Na het Tijdperk van de Immuno-Bacteriologie en de Immuno-Chemie begint nu het tijdperk van de Immuno-Biologie.

Kern in dit paradigma is de positie van de ->lymfocyt aan de basis van "verworven weerstand" (immuniteit, onvatbaarheid, onschendbaarheid), waarbij 2 soorten van weerstand worden onderscheiden, ieder geassocieerd met zijn "eigen" type lymfocyt: "->humorale afweer" gericht o.a. tegen bacteriën met B lymfocyten aan de basis, en

"->cellulaire afweer" gericht tegen virussen maar ook "lichaamsvreemde" transplantaten geëffecteerd door T lymfocyten.

Dankzij de evolutionaire ontwikkeling van o.a. deze celtypen beschikt het lichaam nu over het vermogen om na "geschonden integriteit" (infectie, maar helaas ook transplantatie) een "restitutio ad integrum" (terugkeer naar de ongeschonden toestand) te realiseren. •

43. Terugkerend naar één van onze eerste beelden over het lymfoïde systeem, wordt de bijzonder positie • van Beenmarg en Thymus (celproductie) duidelijk als bron • van resp. B en • T lymfocyten, welke celtypen • de lymfoïde organen als milt en lymfeklieren bevolken en daar aan de basis staan van immunologisch reageren. •
44. Een nieuw paradigma leidt tot een omwenteling in het wetenschappelijk denken, nieuwe hypothesen, nieuwe experimenten en daaruit voortvloeiende publicaties. Dit plaatje geeft u een beeld van de literatuur explosie vanaf ±1960 (X-as). Op de ->Y-as staan het aantal publicaties in een bepaald jaar uitgezet voor een aantal trefwoorden: 'immunity', lymfocyten, T lymfocyten en B lymfocyten.
Bij dit beeld moet wel het volgende bedacht worden:
 - (i) Deze grafieken zijn gebaseerd op gegevens uit PubMed, een elektronische database, waarvan met de invoer van data rond 1965 begonnen is.
 - (ii) Zonder referentiekader zegt dit beeld niet veel anders dan dat er vanaf die datum een redelijke relatie lijkt te bestaan tussen publicaties over "immunity" en lymfocyten, hetgeen U niet meer zou mogen verrassen. •
45. Plaatsen we het beeld van het aantal publicaties over "immunity" tegen gegevens uit enkele andere onderzoeksgebieden, dan blijkt "immunity" achter te blijven t.o.v. het ->kankeronderzoek, dat nog steeds lineair blijft groeien, terwijl "immunity" lijkt te stabiliseren, na de initiële explosie. Anderzijds overstijgt het aantal publicaties de aantallen van onderzoek aan ->hart of long gerelateerd. •
46. Plaatsen we het beeld van het aantal publicaties over "immunity" tegen gegevens uit enkele verwante onderzoeksgebieden, dan blijken vooral in het begin de gebieden rond auto-immuunziekten (rheuma, diabetes) en orgaantransplantatie een impuls van het nieuwe paradigma te hebben gekregen, waarna dit effect met de tijd weer lijkt weg te ebben. Kennelijk zijn er daarna op het gebied der auto-immuunziekten en even later op het gebied der orgaantransplantatie nieuwe doorbraken (bijv. medicamenteus) geweest die er toe hebben geleid dat rond 2000 deze gebieden dominant aanwezig zijn. Het onderzoeksterrein "immunologische tolerantie" wordt kennelijk slechts door een "happy few" bewerkt.
Vanuit de Histologie hebben we op elk van deze gebieden onze bijdrage mogen leveren, waaronder een aantal van significante betekenis. De tijd ontbreekt mij echter om daar inhoudelijk op in te gaan. •

47. Rest mij, ter afsluiting van dit eerste gedeelte, een blik te werpen op de toekomst: Mijns inziens is de immunologie aan een nieuwe doorbraak toe is. Deze zou moeten liggen in het gebied der immuun-tolerantie door het verkrijgen van beter en meer fundamenteel inzicht. De basismechanismen zijn bekend. Waarom echter, zoals in het geval der **->auto-immuunziekten**, deze tolerantie wordt doorbroken en het immuunsysteem zich tegen onderdelen van het eigen lichaam keert, is verre van duidelijk. Ten tweede is het manipuleren van het systeem nog steeds relatief ongrijpbaar, waardoor therapeutisch ingrijpen bij auto-immuunziekten vaak symptoombestrijding blijft. Bij **->orgaantransplantatie** speelt de chronische afweerreactie ons nog steeds parten, ook al is er door donor-matching en krachtige immuno-suppressie veel indrukwekkends gerealiseerd. Probleem hierbij is dat dit onvermijdelijk **->proefdiergebonden onderzoek** met zich brengt, waarvan de populariteit bij het publiek niet erg hoog is.

De gemiddelde immunoloog, geïnteresseerd in één van bovenstaande gebieden, realiseert zich meestal niet, dat, ook al verklaarde de **WHO in 1980 de wereld pokkenvrij**, een aantal andere infectieziekten als lepra, malaria, tuberculose en AIDS voor het merendeel der wereldbevolking een grote bedreiging vormt. Een complicerende bijkomstigheid daarbij is het niet te stuiten misbruik van **->antibiotica**, met als gevolg het in toenemende mate resistent worden van allerlei bacteriestammen. Sommigen vergelijken deze situatie met een tijdbom. Wij weten alleen niet wanneer hij af zal gaan. •

48. Ik kan mij voorstellen dat U na het aanhoren van het voorafgaande, het gevoel heeft alsof U een waterval over u heen heeft gekregen..... en zich ergens **->hier in de diepte** bevindt, overspoeld door al deze feiten en feitjes. Wel heeft U nu een indruk van wat studenten te verduren hebben, en die worden ook nog geacht het allemaal te leren.... •

49. Het noemen van het begrip student brengt mij op mijn 2e onderwerp: het onderwijs en de positie van mijn vak daarin. De Histologie wordt in het algemeen onderscheiden in:
(i) **->algemene** histologie: betreft kennis van cellen en weefsels, en;
(ii) **->speciële** histologie of microscopische anatomie: betreft de bouw van organen en systemen. Als zodanig biedt het de student een integraal beeld van de humane biologie en de daarbij betrokken structuren zoals met het gewapende oog (microscoop) gezien. Daarbij de nadruk wordt gelegd op de relatie tussen structuur en functie. Wij noemen dat "**->histofysiologie**", een begrip waar U vandaag al eerder kennis mee heeft gemaakt. Als echte "basiswetenschap" verschaft het kennis en inzicht noodzakelijk voor een goed begrip van de **->pathologie** en **->patho-fysiologie**: de klinische manifestatie van allerlei ziektebeelden •

50. Het volgende beeld werpt een blik op het inwendige van onze patiënt, waar meer mis mee kan zijn dan alleen een "geschonden integriteit". Alle systeemgebieden hier aangeduid, omvatten de essentiële functies en daarbij betrokken structuren, als: maag, darm, lever, nieren, longen, hart en vaten, endocriene organen en centraal zenuwstelsel en zelfs het "Méér-zijn": de voortplanting. Zo bezien is de ->horizon van de histoloog het lichaamsoppervlak, met aandacht voor alles wat daar onder zit. Dit i.t.t. de ->celbioloog, waarvoor de horizon het celgrensvlak is met aandacht voor alles wat zich daar binnen afspeelt. Het is evident dat de histologie kennis van celbiologie nodig heeft, maar het lukt niet om vanuit de celbiologie de histologie te construeren: dan mist de dimensie van het "systeem" en de integrale samenhang der functies en daarbij behorende structuren. •
51. Ik vind het zorgwekkend, dat, voor zover mij bekend, in het kader van het nieuwe curriculum ->G 2010 nog geen concrete voorzieningen zijn getroffen voor invulling van het onderwijs in dit gebied, anders dan op het niveau van de cel- en weefselleer. Gaat de fysioloog de nier "doen" en de klinisch specialist de spermatogenese c.q. het maag-darm-kanaal of ligt hier een taak voor de patholoog? In deze leemte is duidelijk niet voorzien. Hier wrekt zich het feit dat de Faculteitsraad, sinds invoering van de wet "Modernisering Universitaire Bestuursvorm" (MUB), in 1998, het zicht op het Hoogleraren-Raamplan heeft verloren. Zo'n Raamplan beschrijft de ontwikkelingen van de faculteit op het niveau van hoogleraren en UHD's in relatie tot de disciplinegroepen en hun taken. Het huidige - vóór-MUB'se - plan loopt van 1998 - 2003, d.w.z. loopt dit najaar af. Navraag op het faculteitsbureau leerde mij - ik citeer - dat het "onduidelijk (is) of er wel een nieuw komt". •
52. In Groningen is de Histologie oorspronkelijk afkomstig uit de "Physiologie" (Bloemsingel 1). Niettemin ware het te overwegen om - teneinde in dit onderwijsvacuüm te voorzien - de Microscopische Anatomie, ten minste op UHD niveau, onder te brengen bij de ->Anatomie. Het huidige vacuüm in onderwijs in de Embryologie, waarvoor tot voor kort zelfs een boek op de boekenlijst ontbrak, kan dan tegelijkertijd mee worden ingevuld door koppeling van leeropdrachten. Immers, een helder inzicht in de bouw van veel organen is alleen mogelijk door verdieping in de ontstaanswijze daarvan. Op deze wijze is alvast één UHD-plaats in het nieuwe Raamplan ingevuld. •
53. Als docent wordt je niet alleen geacht te doceren, maar ook te examineren c.q. te toetsen. In niet onderwijskundig Nederlands: snapt hij of zij het en kunnen ze er wat mee? In het boek "Zen and the Art of motorcycle maintenance" (Pirsig, 1974) gaat Phaedrus, docent rhetorica/engelse taal-en letterkunde, kritisch als hij is over het geldende "grading system", zover, dat hij besluit het geven van cijfers geheel af te schaffen. Ik citeer: "Cijfers verhullen echt het onvermogen om onderwijs te geven. Een slechte docent kan een heel trimester onderwijs geven, zonder iets, wat de moeite waard is om vast te houden, achter te laten in de hoofden van zijn studenten, een

grafiekje maken van de cijfers behaald op een niet relevante toets, en de indruk achterlaten dat sommigen wat geleerd hebben en andere niet". In plaats daarvan vraagt hij zijn studenten zelf een oordeel uit te spreken over de kwaliteit ("Quality") van hun werk. Van "cijfer gemotiveerde studenten" (onze calculerende student) wil hij ze transformeren in "kennis gemotiveerde studenten".

Ook al heette het toen nog niet zo, het begrip "reflectie" was geboren. In plaats van de slogan "students don't learn what you expect, but what you inspect" legde hij de verantwoordelijkheid bij henzelf. Ook hier werd al snel duidelijk: "jeder Konsequenz führt zum Teufel": niettemin is het verheugend te zien dat dit element in G 2010 niet aan het toetsarsenaal ontbreekt. •

54. Van toetsing, naar de Examencommissie, il n'y a q'un pas. Van alle commissies in de faculteit is dit mijns inziens de meest onderschatte commissie, met de Opleidingscommissie als "runner up". Soms krijg ik de indruk, dat legitimering van deze houding gevonden wordt in het feit dat in het ->Faculteitsreglement geen aparte paragraaf aan de EC gewijd is. Dit is echter misleidend: in de ->WHW (Wet op het Hoger en Wetenschappelijk Onderwijs) staan taak en positie van de EC glashelder beschreven. Benoemd door de decaan en alleen aan deze verantwoording verschuldigd is, naast het formeel aanwijzen van examinatoren, haar belangrijkste taak (en exclusief alleen háár taak), het opstellen van Regels en Richtlijnen, in aanvulling op het Onderwijs en Examenreglement. Deze R&R hebben een bindend karakter. Daarmee heeft ze een belangrijke ->beleidvormende taak, zoals in een brief van ABJZ (voorjaar 2002) gericht aan de Faculteitsraad, nog eens ten overvloede werd bevestigd. •

55. Minder duidelijk lijkt de positie van de Opleidingscommissie, zeker wanneer deze wordt afgezet tegen die van de ->Opleidingsdirecteur. Deze laatste kan, zo de decaan dat wil, in de plaats treden van het ->Opleidingsbestuur. De WHW meldt hierover slechts: nadere regels betreffende zijn taken worden opgenomen in het Faculteitsreglement. Taak en positie van de Opleidingscommissie zijn echter expliciet geregeld in de WHW. In haar adviestaak komt het beleidvormend karakter duidelijk naar voren.

Bij de nadere regeling van de taken van de Opleidingsdirecteur in het Faculteitsreglement gaat de schoen echter wringen. Het ->uitvoerende element in de taak is helder. Art. 13.1 ligt echter moeilijker: is de adviestaak onderwijsinhoudelijk bedoeld of heeft deze een logistiek bepaalde achtergrond gerelateerd aan de uitvoerende taak? Helaas ontbreekt een Memorie van toelichting.

Indien onderwijsinhoudelijk bedoeld, zoals bij de Opleidingscommissie, dan is onduidelijk op basis van welke expertise deze adviestaak tot stand moet komen. Bovendien bestaat de gerede kans dat deze adviezen logistiek gekleurd zijn. De keus voor alleen logistiek gerelateerde advisering lijkt dus het meest zuiver. •

56. Nu het UMCG toch nog vorm moet krijgen, is dat misschien meteen een goede aanleiding om boven gerezen problematiek, die in de praktijk gebleken is reëel te zijn, structureel op te lossen, en wel door een heldere scheiding van beleidvorming en

uitvoering. Het hier getoonde schema laat hiertoe een voorstel zien:

->**Enerzijds** is er een "Dean's Office" met aan het hoofd de ->**portefeuillehouder** onderwijs (bijv. de decaan of zijn gedelegeerde): deze is bij uitstek verantwoordelijk voor het gehele onderwijs. ->**Uitvoerende taken** worden opgedragen aan de Opleidingsdirecteur, tevens hoofd van het Onderwijsinstituut. Bij de uitvoering wordt de Opleidingsdirecteur geadviseerd door de ->**Opleidingscommissie**, terwijl de ->**Examencommissie**, middels Regels en Richtlijnen, de lijnen aangeeft waarlangs de uitvoering tot stand dient te komen. Beide commissies worden inhoudelijk "gevoed" vanuit de afd. "->**Onderwijsontwikkeling en kwaliteitszorg**", waar onderwijsinhoudelijke expertise aanwezig is. In het "Dean's Office" ligt dus het zwaartepunt van de beleidvorming.

Continuering van het zo mooi geheten "integraal management" bergt het gevaar in zich van ongewenste 1-2-tjes, waarbij Opleidingscommissie en Examencommissie nog verder gemarginaliseerd worden, zodanig dat ze hun wettelijk gestelde taak niet meer naar behoren kunnen uitvoeren. Lenin zei al: "vertrouwen is goed, maar controle is beter".

57. Nog een opmerking over de toekomst van het medisch onderwijs.

De doelstelling van **G 2010** overziende is het nauwelijks denkbaar dat te zijner tijd een nog beter curriculum valt te bedenken. Het beoogde eindproduct is echt alles wat je ervan zou mogen verwachten: "->**nec plus ultra**" (beter kan het niet). Dit moet voor onderwijs ontwikkelaars een ware nachtmerrie zijn. Hierbij een voorstel om uit deze dreigende impasse te geraken.

Als aan ->**aanbodzijde** niets meer te verbeteren valt, is het zinvol naar de ->**vraagzijde** te gaan kijken, die nu vrijwel geheel gerandomiseerd binnen komt.

Selectie aan de poort is niet haalbaar en ook niet fair.

De ->**WHW** biedt echter de mogelijkheid tot een bindend studieadvies, zo nodig met afwijzing, "zolang de student het propedeutisch examen niet met goed gevolg heeft afgelegd". Naast kennis, inzicht en vaardigheden zou ->**motivatie** voor het beroep één van de beoordelingscriteria kunnen zijn. Dit voorkomt voor de student veel teleurstelling, zijn opleiders worden niet nodeloos belast, en de uiteindelijk te behandelen patiënt wordt beschermd.

Het projectteam Consilium Abeundi heeft, door zich van deze mogelijkheid afzijdig te houden, mijns inziens een kans laten liggen.

58. Dan een laatste opmerking over de zeer nabije toekomst van het medisch onderwijs.

Voorjaar 2003 heeft de Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen een "Noodsignaal" afgegeven met als titel: "Gebrek aan opleidingscapaciteit nekt toekomstige medische zorg in Nederland".

Als probleem werd gesteld de sterk afgenomen neiging van artsen om in het medisch onderwijs actief te willen zijn. De praktijk lonkt, zeker met het dreigend tekort aan artsen in de periferie. Ondertussen neemt de onderwijsvraag nog steeds toe.

Ik citeer: "Bovendien eist het moderne medisch onderwijs dat ook de basisvakker geïntegreerd onderwijs kan geven, dus niet slechts op het niveau van het gen of een

cel-onderdeel, maar met de extrapolatie naar het functioneren van de hele mens en de problemen in de kliniek”.

Nu ik vandaag mijn afscheidsrede houd vertrekt daarmee een van de laatste artsen uit de prekliniek.

Ooit bestond er de zogeheten "Querido-regeling" die middels aanvullende honorering een onderwijstaak voor artsen aantrekkelijk maakte. Gezien het dreigende quantitative en kwalitatieve tekort, zou herinvoering van deze regeling overwogen dienen te worden.

59. Nu ik het einde van deze rede nader wordt het tijd om U de titel nader toe te lichten. De Rijksuniversiteit Groningen wil zich als brede - universele - "klassieke" universiteit profileren. Vele jaren heb ik hieraan mijn bijdrage moge leveren, hetgeen mij - ook op instellingsniveau - over het algemeen zeer goed is bevallen, en inmiddels een jaar als emeritus, nog steeds bevalt. De titel van mijn rede - in een klassieke taal gesteld - geeft uitdrukking aan deze gevoelens. Letterlijk staat er: "volstrekt niet door verveling van de kunst bevangen". Voor "kunst" leze U: het vak, de wetenschap, het onderwijs daarin. Op zijn "Hollands" gezegd: "het verveelde me nog niks". Daar zou ik het bij hebben kunnen laten, ware het niet dat de titel meer mogelijkheden bood:

- hetgeen naar voren komt als de beginletters van de samenstellende woorden worden onderstreept en
- ik mijzelf dus als een h-a-t-c-hoogleraar beschouw. Mij is echter gebleken, dat ik niet de enige emeritus ben, - niet alleen in de medische faculteit, maar ook in andere faculteiten - die het eigenlijk nog niks verveelde en die ook in zijn emeritaat nog met zijn vak actief zou willen zijn:
- er waren er vóór mij
- en er zullen er na mij komen.
- allen tezamen vormen zij wat ik zou willen noemen: de "HATCH"-groep. Je zou kunnen spreken van een "Senior Scientific Masterclass". •

60. Deze naam heeft nog extra charme, wanneer de betekenis van het woordje "hatch" wordt bekeken:

1. ->luikje
2. ->uitkomen van een ei

Kortom: er zijn hoogleraren die het emeritaat niet beschouwen als het einde van hun academisch bestaan, maar als het begin van een nieuwe fase. Deze overgang wordt gesymboliseerd in het ->uitkomende ei. •

61. Het ware voor de instelling - in het kader van de heroverweging van de positie van de oudere werknemer - mogelijk interessant deze groep aan zich te binden, door het

verschaffen van bepaalde faciliteiten, zonodig en voor zover gewenst met een zekere tegenprestatie. Ik noem slechts enkele mogelijkheden binnen mijn eigen faculteit, maar neem aan dat mut. mut. deze ook voor andere faculteiten opgaan. Gedacht kan worden aan: een 0-aanstelling, werkplek + computer, eventueel bench-space, een e-mail adres (bijv. emeritus@hatch.rug.nl), integrale toegang tot Pubmed (ook thuis), tegenover een bijdrage als tutor/mentor/coach? •

62. Om te besparen op de P.R. kosten heb ik maar vast een logo gemaakt. Wensen als hier boven door mij geuit, heb ik niet alleen in Groningen gehoord maar ook elders in het land en zelfs vanuit het buitenland. Internationalisering ligt dan ook voor de hand. "Emeriti aller landen: verenigt U!" Het volgende beeld laat zien waar dat toe kan leiden: •

63. Het staatsieportret van de First International Council of "Eggheads United".

64. Nu ik dan echt aan het einde van mijn rede ben gekomen wil ik nog een kort dankwoord uitspreken.

Allereerst gaat mijn dank uit naar Hare Majesteit, die mij als lector op deze plaats heeft willen benoemen en vervolgens naar het College van Bestuur, dat mij, haud artis taedio captum, al weer een jaar geleden eervol als hoogleraar heeft willen ontslaan.

Vervolgens gaat mijn dank uit:

- Naar mijn ouders, o.a. door toe te staan dat ik na een valse start (een - mislukt - jaar biochemie), alsnog medicijnen mocht gaan studeren;

- Naar Paul Bouman, die mijn laatste twijfels wegnam en later een zeer gewaardeerd collega en vriend werd;

- Naar Ab Kroon en Aak Molenaar, voor hun geloof in mij en het feit dat zij hun nek uitstaken toen het er op aankwam;

- Naar Erik Bleumink, voor hulp in nood;

- Naar Louk Engels, voor het op "klassieke" wijze vormgeven van de titel van mijn rede;

- Naar staf en personeel van de oude "Histologie" en de nieuwe sectie Histologie en Immunologie van de DG Celbiologie, voor jaren van plezierige en collegiale samenwerking en ondersteuning;

- Naar collega-docenten voor hun inzet bij het vormgeven en realiseren van het 1e trimester van het nog steeds onovertroffen C 2000

- Naar collega-docenten, trimestercoördinatoren en medewerkers van de afd. studentenzaken, het stafbureau en het trimesterbureau voor de immer plezierige wijze van samenwerken en de meestal constructieve wijze van oplossen van problemen tijdens mijn voorzitterschap van zowel de Examencommissie Geneeskunde als Tandheelkunde;

- Naar alle studenten, die naar me hebben willen luisteren, ook al vonden ze de Histologie soms maar een droog vak;

- Naar U allen voor Uw komst naar deze zaal, waarmee u dit afscheidscollege voor mij tot een feest heeft gemaakt;

- Naar Marianne, Allard, Sietske en Monique omdat het zo'n vreugde is als we met zijn allen bij elkaar zijn;

En tenslotte:

- Naar Margriet voor Om met de bloedbank te spreken: Wáárvoor? Waarvoor niet!; Laat ik het zo zeggen: Lieve Margriet: ook voor jou geldt "het verveelt me nog niks".

Ik heb gezegd.